



Cancer

Blunt Weapon

In the treatment of advanced organ cancers chemotherapy brings almost nothing - provocative theses on Cancer Congress in Hamburg.

Ten years served Ulrich Abel, 38, West German Cancer doctors than, as he himself says, "number cruncher". The doctorate in mathematics and Dr. med. Habil. (Epidemiology) helped clinicians in the implementation of cancer studies. His knowledge of methods was required that ratio to the Cancer Experts well.

Earlier this year, the Heidelberg biostatistician has even put pen and presented a little book. Title of the work: ". The cytostatic chemotherapy of advanced epithelial tumors A critical survey" *. Since that time, has become for some West German oncologist from the Abel a Cain. He could imagine Abel said that he would "no longer suffered" new studies in individual cases.

A year of working on the Tumor Center Heidelberg / Mannheim scientists had as good as "all literature" spotted that deal with the chemotherapy employed ("several thousand investigations").

The results of international research Abel chemotherapy has also been relentless read as the West German oncologist. In addition, he addressed envelope to 350 cancer experts and cancer centers around the world in order to access also to history of anti-tumor drugs that are not yet in the journals of cancer physician (oncologist) have been published.

The conclusion summarizes his research Abel in one word: "devastating".

The "faith in the efficacy of chemotherapy," in some medical brains many years after Abel _ (* Hippocrates Verlag, Stuttgart; 112) _ (pages; . 28 Marks) experiences apparently "committed dogma is" keeps a strict scientific litmus test was not.

What the employees at the Heidelberg Cancer Centre "initially was just a suspicion," has become "compacted to certainty" at the end of the year puzzle work: The weapon of chemotherapy regimen dull in the hands of the cancer fighter, even after decades of clinical use and treatment research have the cell toxins (cytostatics) "proved to be a failure" "in many areas" of cancer medicine.

Disappointing for the patient usually side effects rich cancer therapy according to the findings of the scientist in two ways:

- * chemotherapies can the life of the patient at the most not significantly widespread organ cancers longer.

- * The palliative, that is soothing, the quality of life of patients improving effect of anticancer drugs is on shaky scientific ground.

The Heidelberg renegade would mention may be made lightly would be slating failed chemotherapy not adequately differentiated. Because nothing is more difficult for

physicians in clinical practice, as to dissipate the already existing fears of patients before chemotherapy. But this accusation levied by some West German Cancer popes before publication of the book, does not hit the tumor researchers:

* Abel's verdict against the drug therapy is expressly not for Lymphkrebarten, Hodgkin's disease, leukemia, sarcomas and germ cell tumors in men (testicular cancer). Malignancies of this kind can by chemotherapy with high probability, especially in children, to be healed - an undeniable success. However, they account for only a small part of the newly diagnosed cancer cases.

* Abel doubts are not directed against chemotherapy, the support for curative operations are used, the tumor before the shrink operation, and not against chemotherapy, after curative surgery be used prophylactically to relapse avoided (adjuvant chemotherapy).

"Scientific desolate", however, is in Abel's eyes the situation in the chemotherapy of "advanced epithelial malignancies." This group includes almost all organ cancers in which a potentially curative (curative) operation is no longer possible because the tumor has already spread (metastasis) or the tumor has recurred after an intervention (relapse). Tumors of this type cause at least 80 percent of registered cancer deaths annually.

In advanced small cell lung cancer as the cytotoxins can prolong life. The gain is low. He is an average of a few months.

But neither in breast and gastric cancer is still in colon cancer, bladder or pancreas cancer is a similar result in advanced, metastatic so recorded. The low effectiveness of drug anti-tumor therapy is "aware of the public or the majority of the doctors in this sharpness" of the Heidelberg researcher's view.

Chemotherapy, so Abel is clearly not in a position to extend the lives of patients significantly. At least for lack of scientifically conclusive evidence. He could be required in the event the survival rates of patients receiving chemotherapy were compared with those of untreated cancer patients in controlled studies systematically.

However, such a method has before the ethics committees of physicians a chance: "Surely you can leave a patient with chemotherapierbarem cancer untreated not readily", the West German Tumor expert Dieter Kurt Pater and Albrecht Pfeleiderer, "to find out if he does not perhaps without therapy survived equally long"- the benefit of chemotherapy is axiomatically given, but not proven.

Also, the fact that the tumor mass decreases below the chemotherapeutic attack or temporarily disappears completely (partial or complete remission), must not be good, according to Abel. Under the effect of the medication become resistant residual tumor cells grow faster sometimes so after again.

The relationship of "response", ie the decrease of the tumor tissue, and survival gain, led by some doctors as a reason for chemotherapy, can not be proven in the literature. "Surprisingly often," so was the Heidelberg biostatistician, is the opposite case: patients in whom the tumor under the drug treatment does not work, survive longer.

On scientifically thin crust stands after Abel findings, the second axiom of chemo therapists: the pain-relieving (palliative) effect of cytostatics.

Reliable studies (exceptions are possible) this assumption for the majority of patients could support, there is, according to Abel "to this day". At least older studies from the seventies came to a negative conclusion: When too aggressive and earlier chemotherapy example, had lung cancer patients from their remaining time is less than other patients in which chemotherapy only began with the pain and mild failed.

The US Food and Drug Administration has approved to date, no cancer drug if there is evidence of a gain in quality of life - because such proof has not been provided.

However, cancer patients are often also already bombarded by the observations of the Heidelberg Catechism with cytotoxins, when the tumor in the body is still silent.

Some of the reasons for the "routine" toxic bombardment is Abel: It could, he says, have to do with a diffuse "faith" of doctors in the efficacy of therapy. Above all, ill-informed doctors begin at such setting - often at the urging of her desperate patients - already "in the early stages" and without the patient complained of "significant pain", "side effects rich, aggressive therapy" with a.

Behind the snap shot is not infrequently the research forced the clinician, Painless ill be dragged only reason why so early in the chemotherapy mill because their treatment in clinical trials carried out in which, as Abel, "individual, to the complaints of the patient tailored treatment "is hardly possible.

Aggressive cytostatic gifts come also contrary to the need for legitimation of physicians. Because of the size of the dose, the prospect is growing that the tumor shrinks under the action of cytotoxins, maximum therapies often have the desired success: A victory over the tumor seems won with the partial or complete remission - even if it did at the end for the patient there was none. "Until today," said Abel, there are in cancer medicine "no discernible trend to move away from the experiments with high doses".

Chemotherapy of advanced organ cancers is in a "dead end", "will succeed in a way only in small steps and not without painful insights" from the Abel says. Oncology, the researchers put it, "so far failed to provide a proper scientific foundation for the cytostatic therapy in its present dominant form."

The thesis of the effectiveness of cytotoxins and the results from this "overwhelming dominance of chemotherapy research" could continue to "prove to be one of the most serious aberrations of Clinical Oncology" after Abel's judgment.

A price change, in the interest of patients, "urgent", fails to become established structures. Around 90 per cent of research capacity, estimates Abel, are bound by the current chemotherapy studies. The turnover of the pharmaceutical industry with the anti-tumor drugs amount to half a billion marks every year. Some cancer researchers are paid for each documented treatment of their patients by manufacturers with up to 1,000 marks.

Alternative treatments such as immunotherapy come into therapy hardly compare to train because there many doctors at the lack of knowledge about it. "Study proposals in this direction," said Abel had seen again and again in the years to his consulting work, find new research projects can hardly be heard.

But the other side is hard to come to the table. The advocates of immunotherapeutic approaches or certain anti-cancer unconventional methods lock mostly, however, to test their method in controlled clinical trials to chemotherapy.

In a scientific gray area thereby questions the answers to which the patient would be important to stay:

- * promise chemotherapy in the treatment of advanced organ cancers more successful than the less toxic, less side effects rich
- ? immunotherapies
- * Cut untherapierte patients perhaps
- ? better
- * it enough if the cytotoxic drugs only at the onset of severe pain be administered?
- * Can not fundamentally low-dose chemotherapy facilitate the fate of the sick?

Only a "lack of scientific imagination," said Abel believes, have so far prevented the resolution of such questions. With a model proposed by him, the gray haze could possibly reveal. Patients with advanced organ cancers that are not suffering from tumor-related pain, it could be treated in two groups: One group would get cytostatics, the other would receive funding from the treatment spectrum of immunotherapy. From the ethical dilemma there is a way out, although patients in the second group were treated with chemotherapeutic agents, if emergent symptoms require.

Biostatistician Abel is the rational ideal of his Zählwissenschaft too close, but that he wants to make his criticism of chemotherapy to "advocate dubious cancer therapies." To settle the dogmatic rigidity and the "over-optimism" Chemo therapists have driven him. Abel: "The lie in the pocket."

The scolded have let the former cruncher so far depart cold. At the latest on the of them-stated between the lines cynicism Abel, the oncologist Pater and Pfeleiderer, hear the "dialogue with the authors."

Perhaps the greater openness in talking with foreign experts tumor. At the 15th International Cancer Congress, which begins this Thursday in Hamburg before 8,000 specialists from around the world, there is Cain's works in English translation. o

* Hippocrates Verlag, Stuttgart; 112 pages; 28 Mark.

08/13/1990



Krebs

Stumpfe Waffe

Bei der Behandlung fortgeschrittener Organkrebse bringt Chemotherapie fast nichts - provozierende Thesen zum Krebskongreß in Hamburg.

Zehn Jahre lang diente Ulrich Abel, 38, den westdeutschen Krebsmedizinern als, wie er selbst sagt, "Rechenknecht". Der promovierte Mathematiker und Dr. med. habil. (Epidemiologie) half den Klinikern bei der Durchführung von Krebsstudien. Sein Methodenwissen war gefragt, das Verhältnis zu den Krebsexperten bestens.

Im Frühjahr dieses Jahres hat der Heidelberger Biostatistiker selbst zur Feder gegriffen und ein schmales Büchlein vorgelegt. Titel des Werks: "Die zytostatische Chemotherapie fortgeschrittener epithelialer Tumoren. Eine kritische Bestandsaufnahme"*. Seit dieser Zeit ist für manche westdeutsche Krebsmediziner aus dem Abel ein Kain geworden. Er könne sich vorstellen, meint Abel, daß er zu neuen Studien in einzelnen Fällen "nicht mehr zugezogen" werde.

Ein Jahr lang hatte der am Tumorzentrum Heidelberg/ Mannheim arbeitende Wissenschaftler so gut wie "alle Literatur" gesichtet, die sich mit der Chemotherapie beschäftigt ("mehrere tausend Untersuchungen").

Die Ergebnisse der internationalen Chemotherapieforschung hat sich Abel ebenso unerbittlich angelesen wie die der westdeutschen Onkologen. Zusätzlich adressierte er Kuverts an 350 Krebsexperten und Krebszentren in aller Welt, um auch an Erfahrungen mit den Anti-Tumor-Medikamenten heranzukommen, die noch nicht in den Zeitschriften der Krebsmediziner (Onkologen) veröffentlicht worden sind.

Das Fazit seiner Recherchen faßt Abel in ein Wort: "Niederschmetternd".

Der "Glaube an die Wirksamkeit der Chemotherapie", in manchen Medizinergehirnen nach Abels langjährigen (* Hippokrates Verlag, Stuttgart; 112) (Seiten; 28 Mark.) Erfahrungen offenbar "dogmengleich festgeschrieben", hält einer strikten wissenschaftlichen Nagelprobe nicht stand.

Was für den Angestellten am Heidelberger Tumorzentrum "anfänglich nur ein Verdacht war", hat sich am Ende der einjährigen Puzzlearbeit "zur Gewißheit verdichtet": Die Waffe der Chemotherapie ist in den Händen der Krebsbekämpfer stumpf geblieben, auch nach Jahrzehnten klinischer Anwendung und Therapieforschung haben sich die Zellgifte (Zytostatika) "in weiten Bereichen" der Krebsmedizin "als Fehlschlag erwiesen".

Enttäuschend ist die für die Patienten meist nebenwirkungsreiche Krebstherapie nach Erkenntnissen des Wissenschaftlers gleich in zweierlei Hinsicht:

- * Chemotherapien können das Leben der Kranken bei den am weitesten verbreiteten Organkrebsen nicht nennenswert verlängern.

- * Auch die palliative, das heißt lindernde, die Lebensqualität der Patienten verbessernde Wirkung der Krebsmedikamente steht wissenschaftlich auf unsicherem Boden.

Der Heidelberger Renegat müßte sich leichtfertig nennen lassen, wäre sein Verriß der Chemotherapie nicht entsprechend differenziert ausgefallen. Denn nichts ist für die Mediziner im Klinikalltag schwieriger, als die ohnehin vorhandenen Ängste der Patienten vor der Chemotherapie zu zerstreuen. Doch dieser Vorwurf, von einigen westdeutschen Krebspäpsten bereits vor Erscheinen des Buches erhoben, trifft den Tumorforscher nicht:

- * Abels Verdikt gegen die medikamentöse Therapie gilt ausdrücklich nicht für Lymphkrebsarten, Morbus Hodgkin, Leukämien, Sarkome und Keimzelltumoren bei Männern (Hodenkrebs). Malignome dieser Art können durch die Chemotherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit, vor allem auch bei Kindern, geheilt werden - ein unbestreitbarer Erfolg. Sie machen allerdings nur einen kleinen Teil der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle aus.

- * Abels Zweifel richten sich nicht gegen Chemotherapien,

die zur Unterstützung bei kurativen Operationen eingesetzt werden, um die Geschwulst, noch vor der Operation, zu verkleinern, und auch nicht gegen Chemotherapien, die nach der kurativen Operation prophylaktisch eingesetzt werden, um ein Rezidiv zu vermeiden (adjuvante Chemotherapien).

"Wissenschaftlich desolat" hingegen ist in Abels Augen die Situation bei der Chemotherapie "fortgeschrittener epithelialer Malignome". In diese Gruppe fallen fast alle Organkrebse, bei denen eine potentiell heilende (kurative) Operation nicht mehr möglich ist, weil der Tumor bereits gestreut hat (Metastasen) oder die Geschwulst nach einem Eingriff erneut aufgetreten ist (Rezidiv). Tumoren dieser Art verursachen mindestens 80 Prozent der jährlich registrierten Krebs-Todesfälle.

Beim fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkrebs etwa können die Zellgifte das Leben verlängern. Der Gewinn ist gering. Er beträgt im Durchschnitt einige Monate.

Doch weder bei Brust- und Magenkrebs noch bei Darmkrebs, Blasen- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs ist ein ähnliches Ergebnis im fortgeschrittenen, also metastasierten Stadium zu verzeichnen. Die geringe Wirksamkeit der medikamentösen Anti-Tumor-Therapie ist nach Ansicht des Heidelberger Forschers "in dieser Schärfe weder der Öffentlichkeit noch der Mehrzahl der behandelnden Ärzte bewußt".

Die Chemotherapie, so Abel, ist erkennbar nicht in der Lage, das Leben der Patienten deutlich zu verlängern. Zumindest fehlt dafür der wissenschaftlich schlüssige Beweis. Er ließe sich erbringen, wenn die Überlebensraten von chemotherapierten Patienten mit denen von unbehandelten Krebskranken im Rahmen kontrollierter Studien systematisch verglichen würden.

Doch ein solches Verfahren hat vor den Ethikkommissionen der Mediziner keine Chance: "Man kann doch einen Patienten mit chemotherapierbarem Krebs nicht ohne weiteres unbehandelt lassen", so die westdeutschen Tumorexperthen Dieter Kurt Hossfeld und Albrecht Pfeleiderer, "um auszuprobieren, ob er nicht vielleicht auch ohne Therapie gleich lange überlebt" - der Nutzen der Chemotherapie wird axiomatisch vorgegeben, aber nicht bewiesen.

Auch die Tatsache, daß die Tumormasse unter dem Chemo-Angriff abnimmt oder vorübergehend völlig verschwindet (partielle oder komplette Remission), muß laut Abel nichts Gutes bedeuten. Unter der Medikamentenwirkung resistent gewordene Resttumorzellen wachsen mitunter um so schneller wieder nach.

Der Zusammenhang von "Response", also dem Rückgang des Tumorgewebes, und Überlebensgewinn, von manchen Medizinern als Begründung für die Chemotherapie angeführt, läßt sich in der Literatur nicht belegen. "Überraschend häufig", so fand der Heidelberger Biostatistiker, ist der umgekehrte Fall: Patienten, bei denen der Tumor unter der medikamentösen Behandlung keine Wirkung zeigt, überleben länger.

Auf wissenschaftlich dünnem Boden steht nach Abels Erkenntnissen auch das zweite Axiom der Chemotherapeuten: die schmerzlindernde (palliative) Wirkung der Zytostatika.

Verlässliche Studien, die diese Annahme für die Mehrzahl der Patienten (Ausnahmen sind möglich) untermauern könnten, gibt es laut Abel "bis heute nicht". Zumindest ältere Untersuchungen aus den siebziger Jahren sind zu einem negativen Schluß gekommen: Bei allzu aggressiver und früher Chemotherapie hatten beispielsweise Lungenkrebskranke von der ihnen verbleibenden Zeit weniger als Mitpatienten, bei denen die Chemotherapie erst mit den Schmerzen einsetzte und milder ausfiel.

Die US-Arzneimittelbehörde FDA hat bis heute kein Krebsmedikament aufgrund von Nachweisen eines Gewinns an Lebensqualität zugelassen - weil dieser Nachweis bisher nicht erbracht worden ist.

Dennoch werden Tumorpatienten nach den Beobachtungen des Heidelbergers häufig auch dann schon mit den Zellgiften bombardiert, wenn die Geschwulst im Körper noch stumm ist.

Einige der Gründe für den "routinemäßigen" toxischen Beschuß gibt Abel an: Es könne, meint er, mit einem diffusen "Glauben" der Mediziner an die Wirksamkeit der Therapie zu tun haben. Vor allem schlecht informierte Ärzte beginnen bei solcher Einstellung - oft auf Drängen ihrer verzweifelten Patienten - schon "in frühen Stadien" und ohne daß der Kranke über "nennenswerte Schmerzen" klagte, mit einer "nebenwirkungsreichen, aggressiven Therapie".

Hinter dem Schnellschuß steht nicht selten auch der Forschungszwang der Kliniker: Schmerzfreie Kranke werden nur deshalb schon so früh in die Chemotherapiemühle gezerrt, weil ihre Behandlung im Rahmen klinischer Studien erfolgt, bei denen, so Abel, eine "individuelle, auf die Beschwerden des jeweiligen Patienten zugeschnittene Behandlung" kaum möglich ist.

Aggressive Zytostatika-Gaben kommen überdies dem Legitimationsbedürfnis der Mediziner entgegen. Weil mit der Höhe der Dosis die Aussicht wächst, daß der Tumor unter der Wirkung der Zellgifte schrumpft, haben Maximaltherapien häufig den ersehnten Erfolg: Ein Sieg über die Geschwulst scheint mit der partiellen oder kompletten Remission errungen - auch wenn es am Ende für den Patienten gar keiner war. "Bis heute", so Abel, gibt es in der Krebsmedizin "keine erkennbare Tendenz, von den Versuchen mit Hochdosierungen abzurücken".

Die Chemotherapie der fortgeschrittenen Organkrebse steckt in einer "Sackgasse", aus der "ein Ausweg nur in kleinen Schritten und nicht ohne schmerzhaft Einsichten gelingen wird", meint Abel. Die Onkologie, so der Forscher, habe es "bisher versäumt, eine einwandfreie wissenschaftliche Grundlegung für die zytostatische Therapie in der heute vorherrschenden Form zu schaffen".

Die These von der Wirksamkeit der Zellgifte und die daraus herrührende "überwältigende Dominanz der Chemotherapieforschung" könnte sich nach Abels Urteil künftig "als einer der folgenschwersten Irrwege der klinischen Onkologie erweisen".

Eine Kursänderung, im Interesse der Patienten "dringend notwendig", scheidet an den mittlerweile festgefahrenen Strukturen. Rund 90 Prozent der Forschungskapazitäten, so schätzt Abel, sind durch die laufenden Chemotherapiestudien gebunden. Die Umsätze der Pharmaindustrie mit den Anti-Tumor-Medikamenten belaufen sich auf jährlich eine halbe Milliarde Mark. Manche Krebsforscher werden für jede dokumentierte Behandlung eines ihrer Patienten von den Herstellern mit bis zu 1000 Mark entlohnt.

Alternative Behandlungsmethoden wie etwa Immuntherapien kommen in Therapievergleichen kaum zum Zug, weil es vielen Medizinern am Wissen darüber fehlt. "Studienvorschläge in dieser Richtung", so mußte Abel in den Jahren seiner Beratungstätigkeit immer wieder erkennen, finden bei neuen Forschungsvorhaben kaum Gehör.

Doch auch die Gegenseite ist nur schwer an den Tisch zu kriegen. Die Verfechter von immuntherapeutischen Ansätzen oder bestimmten unkonventionellen Antikrebs-Methoden sperren sich zumeist dagegen, ihre Verfahren in kontrollierten klinischen Studien gegen die Chemotherapie testen zu lassen.

In einer wissenschaftlichen Grauzone bleiben dadurch Fragen, deren Beantwortung für die Patienten wichtig wäre:

- * Versprechen Chemotherapien bei der Behandlung fortgeschrittener Organkrebse mehr Erfolg als die weniger toxischen, weniger nebenwirkungsreichen Immuntherapien?
- * Schneiden untherapierte Patienten vielleicht sogar besser ab?
- * Reicht es, wenn die Zytostatika erst beim Auftreten starker Schmerzen verabreicht werden?
- * Können nicht grundsätzlich niedrigdosierte Chemotherapien das Los der Kranken erleichtern?

Nur ein "Mangel an wissenschaftlicher Phantasie", so glaubt Abel, habe bisher die Klärung solcher Fragen verhindert. Mit einem von ihm vorgeschlagenen Modell ließe sich der Grauschleier womöglich lüften. Patienten mit fortgeschrittenen Organkrebsen, die noch nicht unter tumorbedingten Schmerzen leiden, könnten dabei in zwei Gruppen behandelt werden: Eine Gruppe bekäme Zytostatika, die andere erhielte Mittel aus dem Behandlungsspektrum der Immuntherapie. Aus der Ethik-Zwickmühle gäbe es einen Ausweg, wenn auch Patienten der zweiten Gruppe mit Chemotherapeutika behandelt würden, falls auftauchende Symptome dies erfordern.

Biostatistiker Abel steht dem rationalen Ideal seiner Zählwissenschaft zu nahe, als daß er sich mit seiner Kritik der Chemotherapie zum "Verfechter dubioser Krebstherapien" machen lassen möchte. Zur Abrechnung haben ihn die dogmatische Starre und der "Überoptimismus" der Chemotherapeuten getrieben. Abel: "Die lügen sich in die Tasche."

Die Gescholtenen haben den ehemaligen Rechenknecht bisher kalt abfahren lassen. Spätestens bei dem von ihnen zwischen den Zeilen konstatierten Zynismus Abels, so die Onkologen Hossfeld und Pfeleiderer, höre die "Dialogbereitschaft mit dem Autoren auf".

Vielleicht ist die Offenheit für Gespräche unter ausländischen Tumorexperthen größer. Beim 15. Internationalen Krebskongreß, der am Donnerstag dieser Woche in Hamburg vor rund 8000 Spezialisten aus aller Welt beginnt, gibt es das Kains-Werk in englischer Übersetzung. o

- * Hippokrates Verlag, Stuttgart; 112 Seiten; 28 Mark.